


Supplement to be externally administered for parenteral nutrition or partial enteral/oral nutrition of the critically ill, the chronically ill and people with malnutrition

Patent number: DE10057290
Publication date: 2002-06-06
Inventor: KESSLER BARBARA (DE); RIEDEL ANGELIKA (DE);
SUCHNER ULRICH (DE)
Applicant: FRESENIUS KABI DE GMBH (DE)
Classification:
- international: **A23L1/30; A23L1/302; A23L1/305; A61K9/00;**
A61K45/06; A23L1/30; A23L1/302; A23L1/305;
A61K9/00; A61K45/00; (IPC1-7): A23L1/30
- european: **A23L1/30C2; A23L1/30K; A23L1/302; A23L1/305A;**
A61K9/00N6; A61K45/06
Application number: DE20001057290 20001117
Priority number(s): DE20001057290 20001117

Also published as:

 WO0239978 (A1)
WO0239978 (A1)
US2004097404 (A1)
MXPA03004348 (A)
EE200300198 (A)

more >>

Report a data error here

Abstract not available for DE10057290

Abstract of corresponding document: **US2004097404**

Supplement to be enterally administered for parenteral nutrition or partial enteral/oral nutrition of the critically ill, the chronically ill and people with malnutrition A supplement to be administered enterally to maintain or restore the intestinal barrier of the critically or chronically ill and people with malnutrition is described. This contains as solution, in each case based on a daily dose, a) glutamine and/or glutamine precursors in an amount in the range from 15 to 70 g, b) at least two representatives from the group of substances having antioxidant activity, and c) short-chain fatty acids and/or precursors of short-chain fatty acids in an amount of from 0.5 to 10 g.

Data supplied from the **esp@cenet** database - Worldwide

THIS PAGE BLANK (USPTO)



⑪ **BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND**



**DEUTSCHES
PATENT- UND
MARKENAMT**

⑫ **Offenlegungsschrift**
⑩ **DE 100 57 290 A 1**

⑤ Int. Cl.⁷:
A 23 L 1/30

(1)

② Aktenzeichen: 100 57 290.1
② Anmeldetag: 17. 11. 2000
④ Offenlegungstag: 6. 6. 2002

DE 100 57 290 A 1

<p>⑦1 Anmelder: Fresenius Kabi Deutschland GmbH, 61352 Bad Homburg, DE</p> <p>⑦4 Vertreter: Ackermann, J., Dipl.-Chem. Dr.rer.nat., Pat.-Anw., 60313 Frankfurt</p> <p>⑦2 Erfinder: Kessler, Barbara, Dr., 61476 Kronberg, DE; Riedel, Angelika, 61279 Grävenwiesbach, DE; Suchner, Ulrich, Dr., 85435 Erding, DE</p> <p>⑤8 Entgegenhaltungen: US 55 69 680 A WO 99 01 044 A1 Wächtershäuser, A., Stein, J.: Rationale for the lu- minal provision of butyrate in intestinal disea- ses. In: Eru. J. Nutr. 39, August 2000, S.164-171; Ling, S.C.: Griffiths, A.M.: Nutrition in inflamma-</p>	<p>tory bowel disease. In: CURRENT OPINION IN CLINI- CAL NUTRITION AND METABOLIC CARE, September 2000, S.339-344, (Medline-Referat 2001367014, rech. bei STN am 14.November 2001); Alexander, J.W., Peck, M.D.: Future prospects for adjunctive therapy: Pharmacologic and nutritional approaches to immune system modulation. In: Cri- tical Care medicine, 1990, S.159-164 (Embase- Referat 90056246, rech. bei STN am 14.November 2001); SUCHNER, U. et al.: Immunfunktion u. Organversagen. In: Anaesthesist 2000, S.460-5;</p>
---	---

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

Prüfungsantrag gem. § 44 PatG ist gestellt

⑤4 Enteral zu verabreichendes Supplement zur parenteralen Ernährung oder partiellen enteralen/oralen Ernährung bei kritisch Kranken, chronisch Kranken und Mangelernährten

⑤7 Bei kritisch und chronisch Kranken oder Mangelernährten, die eine konventionelle enterale/orale Ernährung wegen mangelhafter Digestion und Assimilation nur unzureichend aufnehmen können, wurden bis heute wichtige, die Darmbarrierefunktion schützende Substrate überwiegend auf parenteralem Wege zugeführt. Auf diesem Wege ließ sich jedoch nicht effektiv dem bei derartigen Krankheitsbildern drohenden Darmversagen entgegenwirken und die Inzidenz von Infektionen und Organversagenszuständen verringern. Es sollte daher ein zusätzlich zur partiellen oder vollständigen Ernährung oder zusätzlich zu einer unzureichenden enteralen/oralen Ernährung enteral zu verabreichendes oder verabreichbares Supplement zur Verfügung gestellt werden, um bei kritisch und chronischen Kranken oder Mangelernährten die Darmbarrierefunktion aufrechtzuerhalten oder wiederherzustellen.

Das enteral zu verabreichende Supplement enthält, bezogen auf eine Tagesdosis, Glutamin in einer Menge im Bereich von 15 bis 70 g, Tributyrin in einer Menge von 0,5 bis 10 g sowie mindestens zwei Vertreter aus der Gruppe der Antioxidantien wirkenden Substanzen.

Enterale Supplement zu parenteraler Ernährung für kritisch oder chronisch Kranke und Mangelernährte.

DE 100 57 290 A 1

Beschreibung

[0001] Die vorliegende Erfindung betrifft eine bei kritisch Kranken (Intensivpatienten oder operativen Patienten), chronisch Kranken oder Mangelernährten zusätzlich zu einer parenteralen oder unzureichenden, oralen Ernährung, enteral zu verabreichende bzw. verabreichbare Ergänzungsnahrung (im Folgenden als Supplement bezeichnet), mit welcher schwere Störungen der Darmbarriere entweder im Sinne einer Protektion verhütet oder nach ihrem Eintreten therapiert werden sollen.

[0002] Die Darmbarriere umfasst im Sinne der Erfindung nicht nur die epithelialen Schichten der intestinalen Mukosa sondern auch die Mikroflora, die Peristaltik, die Mucusproduktion sowie die regionale Immunabwehr als Bestandteil des "gut associated lymphoid tissue" (GALT). Die Darmbarriere repräsentiert damit die erste Verteidigungslinie gegenüber einer drohenden Durchwanderung von pathogenen Keimen und Toxinen – im Folgenden Translokation genannt. Die Bedeutung ihrer "Pflege" ist bereits im Zusammenhang mit der frühen, enteralen Ernährungstherapie des kritisch Kranken aufgezeigt worden.

[0003] Lebensbedrohliche Störungen anderer Organfunktionen, wie insbesondere von Herz, Lunge und Nieren, können heute durch Organersatz oder andere, therapeutische Interventionen weitgehend kompensiert werden. Für den Darm ist dies nicht der Fall. Der "Darm" mit seinen lebenswichtigen Barrierefunktionen wurde folglich für die Prognose der oben benannten Patientengruppen vielfach zum kritischsten Organ.

[0004] Als kritisch Kranke oder Schwerstkranke im Sinne der Erfindung werden Patienten mit Krankheitsbildern angesehen, wie sie z. B. bei schweren Infektionen und Traumen, Polytraumen, akuten Strahlungsschäden, schweren Verbrennungen, aber auch bei großen Operationen auftreten, und die mit Störungen von Vitalfunktionen, wie etwa der Atmung, der Kreislaufstabilität oder der Ausscheidungsfunktionen einhergehen. Als chronisch Kranke im Sinne der Erfindung werden Patienten mit benignen oder malignen, chronisch konsumierenden Krankheitsbildern angesehen, die ohne Bedrohung der Vitalfunktionen verlaufen. Auch diese Patienten können häufig eine konventionelle enterale/orale Ernährung wegen mangelhafter Digestion und Assimilation nur unzureichend aufnehmen, wie z. B. bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen mit supprimiertem Immunsystem (Morbus Crohn oder Colitis ulcerosa) oder etwa Tumorpatienten. Als Mangelernährte im Sinne der Erfindung werden Patienten angesehen, die aus unterschiedlichsten Gründen nicht in ausreichendem Maße Nahrung zu sich nehmen können, wie zum Beispiel mangelernährte, geriatrische Patienten.

[0005] In der initialen Versorgung schwer traumatisierter Patienten sind große Fortschritte erzielt worden. Eindrucksvoll wird dies mit einer Verminderung der Frühmortalität dieser Patienten dokumentiert. Die Spätmortalität schwer traumatisierter, kritisch kranker Patienten bleibt jedoch immer noch durch eine hohe Inzidenz von Sepsis und Multiorganversagen (MOV) belastet. Der Zusammenbruch der intestinalen Darmbarriere des Gastrointestinaltraktes wurde als die wesentliche Eintrittsstelle für Erreger und Toxine erkannt. Nach "Translokation" von lebenden Bakterien sowie von Toxinen durch die Darmwand in den Pfortaderkreislauf erfolgt konsekutiv deren Aufnahme auch in weitere Organe, wie die Leber und die Lunge. Insbesondere die Kupferzellen des retikuloendothelialen Systems der Leber sowie die Alveolarmakrophagen der Lunge beteiligen sich an der Mediation der sich dann entwickelnden Stressantwort. Sie sind als die Orte der Produktion entzündungsfördernder Media-

toren bekannt, wie etwa die Interleukine Il-1, Il-2, der Tumornekrosefaktor TNF- α und Prostaglandin E₂. Diese Mediatoren sind Ursache und Modulatoren einer klinisch imponierenden, generalisierten Entzündungsreaktion, welche im Folgenden als "Systemic Inflammatory Response Syndrome" (SIRS) bezeichnet wird. Sehr vereinfacht wurden die Vorstellungen zur systemischen Inflammation viszeralen Ursprungs mit dem Leitsatz vom "Darm als dem Starter" und der "Leber als dem Motor" des Multiorganversagens zusammengefasst.

[0006] Neuen Erkenntnissen zufolge wirken sich ernährungstherapeutische Faktoren, wie etwa Mangelernährungszustände oder eine fehlende, enterale Ernährung, fördernd auf die Entwicklung bakterieller Translokationsphänomene aus. Dies gilt insbesondere für den kritisch Kranken, der durch rezidivierende, intestinale Hypoperfusion und konsekutive Bildung von freien Radikalen während Reperfusion einem hohen Risiko einer Störung der intestinalen Darmbarriere ausgesetzt ist. Es wird in zunehmendem Maße deutlich, daß enterale Ernährungsmaßnahmen einen wichtigen Beitrag zur Aufrechterhaltung von Struktur und Funktion der intestinalen Mukosa liefern können. Darüber hinaus gibt es eindeutige Hinweise dafür, daß sich durch eine enterale Substratzufuhr die Risiken einer bakteriellen Translokation sowie die sich aus ihr ergebenden, systemischen Infektionen minimieren lassen. Die möglichen Vorteile der frühen, enteralen Ernährung des kritisch Kranken lassen sich gegenwärtig in 4 Punkten zusammenfassen:

1. Die frühe, enterale Ernährung des kritisch Kranken trägt zur Protektion der intestinalen Barriere sowie zu deren Regeneration nach vorausgegangenem, mukosalem Trauma bei (z. B. viszeraler Hypoperfusion) und vermindert die Inzidenz von Infektionen sowie von Organdysfunktionen auf dem Boden eines reduzierten, intestinalen Translokationsgeschehens.
2. Die posttraumatisch innerhalb von Stunden begonnene, minimale, enterale Ernährung führt zu einer verminderten Freisetzung von Stresshormonen und Mediatoren und damit zu einer verminderten Stressantwort, welche sich konsekutiv in einem geringeren Energieverbrauch und in einer verminderten Katabolie des Patienten auswirkt.
3. Die Wahl des physiologischeren, enteralen Applikationsweges, der den viszeralen "first pass-Effekt" mit einbezieht, hat eine Verbesserung der Substratverwertung und
4. eine Steigerung der Substratverträglichkeit zur Folge. Die Steigerung der Substratverwertung äußert sich neben einer günstigeren Substrat-Homöostase und einer Verbesserung der viszeralen Proteinsynthese letztlich in einer Optimierung des Ernährungsstatus. Die Verbesserung der Substratverträglichkeit äußert sich klinisch in einer geringeren Rate an Nebenwirkungen. Dies betrifft insbesondere die viszeralen Organe, wie Pankreas, Leber, Darm und macht sich in einem geringeren Anstieg der Integritätsparameter sowie in einer besser erhaltenen, intestinalen Resorptionsleistung bemerkbar. Weiterhin wurde wiederholt eine Reduktion der Inzidenz gastrointestinaler Blutungen beobachtet.

[0007] Nach heutiger Ansicht darf daher die Ernährung kritisch Kranker nicht auf eine vollständige Umgehung des Intestinaltraktes abgestellt sein, solange der Darm zumindest noch teilweise seine Funktionen übernehmen kann. Dies kann auch auf chronisch kranke Patienten – insbesondere solchen mit entzündlichen Darmerkrankungen – über-

tragen werden.

[0008] Kritisch Kranke ebenso wie chronisch kranke Patienten mit entzündlichen Darmerkrankungen weisen jedoch häufig eine nur unzureichende, gastrointestinale Toleranz hoher Volumina konventioneller, enteraler Nährlösungen auf. Dies gilt insbesondere für die bedarfsdeckenden Mengen an Kalorien- und Stickstoffträgern (Glucose, Fett, Aminosäuren). Die zur enteralen, bedarfsdeckenden Verabreichung erforderlichen Volumina herkömmlicher Nährlösungen liegen typischerweise bei 1,5–2 Liter für eine Tagesdosis (Sondenernährung) und werden von diesen Patienten selbst dann kaum toleriert, wenn die Nährlösung über den jejunalen Applikationsweg verabreicht wird. Die gastrale Applikation ist häufig aufgrund von Magenentleerungsstörungen besonders problematisch.

[0009] Kritisch wie chronisch Kranke unterliegen zudem lange anhaltenden, schweren Belastungen des Stoffwechsels, dem Postaggressionssyndrom, welches bei erhöhtem Ruheenergiebedarf mit einer katabolen Stoffwechsellaage verbunden ist. Dies führt zu einem erhöhten Bedarf an ausgewählten Makro- und Mikronährstoffen, wie etwa Glutamin oder definierten Vitaminen und Spurenelementen. Ihr Mangel geht mit schweren Einschränkungen der Immun- und Organfunktionen einher und bedingt eine Erhöhung der Morbidität und Mortalität.

[0010] Die unzureichende Versorgung kritisch und chronisch Kranker mit definierten Nährstoffen zur Aufrechterhaltung oder Wiederherstellung der Darmbarriere basiert somit auf der unzureichend möglichen, enteralen Zufuhr einerseits und dem erhöhten Bedarf dieser Substrate andererseits. Bei schwer mangelernährten Patienten kann es durch Substratdefizite und konsekutiver Störung der intestinalen Darmbarriere ebenfalls zur Translokation kommen, welche auch bei diesen Patienten zu einer systemischen Inflammation führen kann, die zwar graduell geringer ausgeprägt in Erscheinung tritt als bei kritisch und chronisch Kranken, die jedoch ebenso zu infektiösen Komplikationen führen kann.

[0011] Bis heute werden wichtige, die Darmbarriere schützende Substrate überwiegend auf parenteralem Wege zugeführt. Auf diesem Wege konnte jedoch nicht der erwünschte protektive und therapeutische Einfluß auf die Darmbarriere erzielt werden.

[0012] Der Erfindung liegt daher die Aufgabe zugrunde, ein einem kritisch und chronisch Kranken oder einem Mangelernährten zusätzlich zu partieller oder vollständiger, parenteraler Ernährung oder zusätzlich zu unzureichender enteraler/oraler Ernährung enteral zu verabreichendes oder verabreichbares Supplement zur Verfügung zu stellen, um die Darmbarrierefunktion aufrechtzuerhalten oder wiederherzustellen. Eine weitere Aufgabe besteht darin, ein der aktuellen Stresssituation angepaßtes Ernährungssystem aus parenteraler und enteraler Ernährung zur Verfügung zu stellen. Damit soll erreicht werden, dass bei kritisch wie chronisch Kranken oder mangelernährten Patienten dem drohenden "Darmversagen" entgegengewirkt, die Inzidenz von Infektionen und Organversagenszuständen verringert, die Mortalität reduziert und die Zeitdauer, in der eine parenterale Ernährung erforderlich ist, minimiert wird.

[0013] Generell werden diese Aufgaben dadurch gelöst, dass ein zusätzlich zu einer partiellen oder vollständigen, parenteralen Ernährung oder zusätzlich zu einer unzureichenden enteralen/oralen Ernährung enteral zu verabreichendes Supplement zur Verfügung gestellt wird, das so konditioniert ist, dass a) die enteral verabreichten Substrate mit protektiv/therapeutischer Wirkung auf die intestinale Darmbarriere von der quantitativ zur Deckung des Energie und Eiweißbedarfs notwendigen Substratzufuhr losgelöst sind; b) das "luminal" (enteral) erforderliche Angebot der

protektiv/therapeutischen Substrate gesichert ist; c) die protektiv/therapeutischen Dosierungen sichergestellt sind, und d) die protektiv/therapeutischen Substrate im "Verbund", d. h. in einem definierten Mengenverhältnis gegeben werden, da ihre optimalen Wirkungen an die zeitgleiche, adäquate Verfügbarkeit aller einzelnen Substrate geknüpft ist.

[0014] Im einzelnen werden diese Aufgaben dadurch gelöst, daß dem auf eine Tagesdosis bezogenen, enteral zu verabreichenden Supplement in Kombination a) Glutamin in einer Menge im Bereich von 15 bis 70 g, b) Antioxidantien und c) Tributyrin in einer Menge im Bereich von 0,5 bis 10 g zusammen mit ggf. weiteren, sich nach dem jeweiligen Krankheitsbild orientierenden Substanzen als Immuno-/Pharmakonutrients zugesetzt werden. Unter dem Begriff Immuno-/Pharmakonutrients werden dabei Nährstoffkomponenten verstanden, welche im täglichen Gesamtnährstoffangebot aus enteraler und ggf. parenteraler Verabreichung in höheren Konzentrationen enthalten sind, als dies der empfohlenen Tagesdosis gemäß RDA (Recommended Dietary Allowances) entspricht. Dieses Konzept einer zusätzlich zur parenteralen Ernährung oder zusätzlich zu einer partiellen oralen/enteralen Ernährung direkt auf die Darmmukosa und über die Pfortader auf die Leber einwirkenden Ernährung mit Immuno-/Pharmakonutrients dient dazu, den durch die Stresssituation lokal hervorgerufenen Konzentrationsabfall von Substraten und eine damit verbundene Einschränkung bzw. den Ausfall lebenswichtiger Stoffwechselfunktionen zu kompensieren, das Immunsystem und/oder gewisse biochemisch/physiologische Stoffwechselfvorgänge zu unterstützen bzw. in vorteilhafter Weise zu regulieren und die Integrität der intestinalen Darmbarriere zu sichern.

[0015] Das erfindungsgemäße Supplement dient also für alle oben genannten Patientenkollektive, bei denen die Ernährung parenteral sicher gestellt werden muß oder nur teilweise enteral/oral durchgeführt werden kann, als eine enteral verabreichbare oder zu verabreichende Zusatznahrung. Mit dem erfindungsgemäßen Supplement wird jetzt eine entscheidende Verbesserung der Darmbarrierefunktionen und damit der Prognose der Patienten, soweit diese durch die Darmbarrierefunktionen bestimmt ist, ermöglicht. Die bisherige Praxis der frühen enteralen Ernährung bzw. enteralen Minimalernährung konnte diesen therapeutischen Beitrag nicht bringen, da sie im wesentlichen auf die quantitativ sichere Zufuhr von Energie und Eiweiß ausgerichtet war. Erst das erfindungsgemäße Supplement liefert in den notwendigen Konzentrationen und Mengenrelationen die Substrate, die zur Aufrechterhaltung von Struktur und Funktion schnell proliferierender Gewebe, wie der Mukosazellen oder der immunkompetenten Zellen, unverzichtbar sind. Es ist die hochdosierte, enterale Zufuhr der nachstehend beschriebenen Substrate im erfindungsgemäßen Supplement, welche für die Aufrechterhaltung (Protektion) oder die Wiederherstellung (Therapie) der Darmbarriere die größte Bedeutung haben.

[0016] Erfindungsgemäß ist das enterale Supplement energiearm, während als Hauptquelle für die Zufuhr von Energie und Stickstoffträgern, Wasser und Elektrolyten, insbesondere am Beginn der künstlichen Ernährung eines kritisch Kranken, die parenterale Ernährung dient. Das enterale Supplement kann in einem geeigneten Lösungsmittel, vorzugsweise Wasser, gelöst entweder oral oder über eine im Gastrointestinalraum platzierte Sonde in einer Tagesdosis, die 1 Liter nicht überschreitet, verabreicht werden. Vorteilhafterweise wird am Beginn der Behandlung eines kritisch oder chronisch Kranken mit einem Supplementvolumen von 500 ml pro Tagesdosis begonnen. Mit schrittweiser Verbesserung des Allgemeinzustandes des Patienten können dann auch Energie- und Stickstoffträger zur Deckung des Kalo-

rien- und Proteinbedarfs sowie Wasser und Elektrolyte zunehmend über den enteralen Applikationsweg zugeführt werden.

[0017] Die Substratzusammensetzung der Erfindung ist entsprechend der zugrunde gelegten Volumina unterschiedlich, wobei nachfolgend zwischen Supplement I (500 ml) und Supplement II (1000 ml) unterschieden wird.

Supplement I

[0018] Das enteral zu verabreichende, erfindungsgemäße Supplement I weist neben Glutamin und Tributyrin als essentielle Bestandteile noch mindestens zwei, vorzugsweise aber mehrere Antioxidantien bzw. antioxidativ wirksame Nährstoffe auf, welche z. B. Vitamin C, Vitamin E, β -Carotin, S-Adenosylmethionin, Cystein, Taurin, Glutathion, Selen und Zink sein können, welche generell der Aufrechterhaltung der intestinalen Darmbarriere dienen und welche insbesondere in synergistischer Weise zur Bekämpfung der während oxidativem Stress entstehenden, freien Radikale herangezogen werden.

[0019] Vorteilhafterweise kann das erfindungsgemäße, enterale Supplement noch Vorläufersubstanzen für die DNA- und RNA-Synthese aufweisen, vorzugsweise in Form von Nucleotiden. Darüber hinaus kann das erfindungsgemäße Supplement noch unter normalen Bedingungen aus Ballaststoffen von Mikroorganismen gebildete, den Metabolismus der Kolonozyten begünstigende Substrate, wie z. B. kurzkettige Fettsäuren (C_2 bis C_4) oder deren Ester und/oder eine oder mehrere Substanzen mit calciumantagonistischer Wirkung, insbesondere Glycin, aufweisen.

[0020] Dieses glutaminreiche Supplement mit den Antioxidantien und dem Tributyrin, dem bevorzugterweise noch Nucleotide und/oder kurzkettige Fettsäuren oder deren Ester und/oder Glycin mit in den angegebenen Bereichsgrenzen liegenden Konzentrationen zugesetzt sind, ist dafür vorgesehen, Mangelernährten sowie kritisch oder chronischen Kranken am Behandlungsbeginn, zusätzlich zu einer vollständigen, parenteralen Ernährung oder zusätzlich zu einer enteralen/oralen Ernährung, auf enteralem Wege verabreicht zu werden. Anstelle der genannten Substanzen können auch physiologisch gleich wirkende Verbindungen eingesetzt werden, z. B. α -Ketoglutarat für Glutamin.

[0021] Die Aufnahme des Supplements durch den Patienten kann entweder oral oder über eine Sonde erfolgen. Das vorzugsweise in Wasser gelöste Supplement ist vorzugsweise auf eine Tagesdosis portioniert und liegt in diesem Falle als Lösung von 500 ml in einem Beutel oder einer Flasche vor. Es kann jedoch auch auf ein Volumen von 250 ml portioniert sein, wobei sich dann die auf eine Tagesdosis bezogenen Mengenangaben auf ein Volumen von 500 ml beziehen.

[0022] Da zu Behandlungsbeginn eines im Sinne der Erfindung kritisch oder chronisch Kranken die für eine vollständige Ernährung erforderlichen Energie- und Stickstoffträger möglichst parenteral verabreicht werden, weil sie auf enteralem Wege nicht oder kaum toleriert werden, muß das zu Behandlungsbeginn enteral zu verabreichende Supplement I nahezu kalorienfrei sein, d. h. eine Gesamtenergiemenge von 400 kcal pro Tag nicht überschreiten. Aus diesem Grunde ist das erfindungsgemäße, für den Behandlungsbeginn eines kritisch oder chronisch Kranken vorgesehene, enterale Supplement fettfrei, weist als Proteinbestandteile höchstens die Aminosäuren Glutamin, Glycin und ggf. Alanin (im Dipeptid zusammen mit Glutamin) und Cystein (als Antioxidans) auf und sollte eine Menge von maximal 20 g Kohlenhydrate pro Tagesdosis (vorzugsweise in Form von Maltodextrinen) nicht überschreiten.

[0023] Beispiele zum Anwendungsbereich von Supplement I sind:

- Parenteral ernährte Patienten ohne Kontraindikation für die enterale Substratzufuhr bei gleichzeitig hochgradiger Intoleranz gegenüber herkömmlichen, enteralen Nährlösungen (z. B. bei SIRS, Sepsis, hochdosierter Catecholamintherapie, Multiorganversagen, Verbrennungen),
- Große Abdominalchirurgie,
- Patienten, die vor diagnostischen Maßnahmen und vor operativen Eingriffen nüchtern bleiben müssen,
- Entzündliche Darmerkrankungen (M. Crohn, Colitis ulcerosa),
- Mucositis, Stomatitis (nach Chemo-, Radiotherapie, Knochenmarkstransplantation),
- Kurzdarmsyndrom.

Supplement II

[0024] Nach erkennbar eingetretener Stabilisierung der Darmfunktion, dann, wenn größere Volumina des Supplements I (500 ml) toleriert werden, kann ein Teil der parenteralen Vollnahrung nun über das an diese Aufgaben adaptierte, enterale Supplement II appliziert werden. In diesem Fall können dem enteralen Supplement zusätzlich zu den Nährstoffen, die bereits im kleinvolumigen Anfangssupplement (Supplement I) enthalten sind, bezogen auf eine Tagesdosis, bis zu maximal 30 g Protein, insbesondere in Form eines Proteinhydrolysats aus Molke, und/oder bis zu maximal 45 g Fett, insbesondere in Form mittelkettiger (C_5 - C_{12}) Triglyceride (MCT) und essentieller Fettsäuren, zugesetzt sein. Die Tagesdosis für die Kohlenhydrate (vorzugsweise in Form von Maltodextrinen) im größervolumigen, enteralen Supplement II für einen Mangelernährten und einen kritisch oder chronisch Kranken kann dann, neben einer evtl. parenteralen Teilernährung, bis auf maximal 115 g angehoben werden.

[0025] Darüber hinaus ist es vorteilhaft, dem zusätzlich zur parenteralen Teilernährung enteral zu verabreichenden Supplement II bis zu maximal 1 mg Chrom zuzusetzen.

[0026] Ein derartig zusammengesetztes, einem Mangelernährten oder kritisch bzw. chronisch Kranken neben einer evtl. parenteralen Teilernährung oder neben einer teilweisen enteralen/oralen Ernährung zu verabreichendes Supplement, kann pro Tagesdosis ein Volumen bis zu 1000 ml einnehmen und verfügt dann über bis zu 1000 kcal. Dieses Supplement kann dann in einem Beutel oder einer Flasche auf Volumina von 1000 ml, 500 ml und 250 ml portioniert sein, wobei sich die für eine Tagesdosis angegebenen Mengenangaben auf ein Volumen von 1000 ml beziehen.

[0027] Beispiele zum Anwendungsbereich von Supplement II sind:

- Parenteral ernährte Patienten ohne Kontraindikation für die enterale Substratzufuhr bei weniger ausgeprägter Intoleranz gegenüber herkömmlichen, enteralen Nährlösungen,
- Mangelernährung bei
- chronischen Darmerkrankungen,
- geriatrischen Patienten,
- neurologischen Störungen,
- Mukositis/Stomatitis,
- Tumorkachexie,
- Präventive, präoperative Ernährung.

[0028] Die nachstehenden Mengenangaben für die jewei-

ligen, definierten Substrate im erfindungsgemäßen Supplement, bezogen auf eine Tagesdosis, stellen für den Mangelernährten sowie für den kritisch oder chronisch Kranken eine ausgewogene Mischung dar, wobei die durch katabole Belastungen induzierten Verluste ausgeglichen und damit therapiert oder aber die bereits zu Beginn der Erkrankung auftretenden Mangelzustände noch vor dem Zusammenbruch der intestinalen Darmbarriere im Sinne einer Protektion aufgefangen werden können. Zudem wird sichergestellt, daß die synergistische Wirkung der in Kombination angebotenen Substrate genutzt und die bei sonst alleiniger Verabreichung einzelner Substrate in extrem hoher Dosierung auftretenden Ungleichgewichte mit konsekutiver Stoffwechselstörung verhindert werden können.

[0029] Glutamin ist für den Gesunden eine nicht-essentielle Aminosäure und spielt als Zwischenstufe im Stickstoffmetabolismus eine zentrale Rolle. Glutamin dient als Donator des Stickstoffs bei der Synthese von Purinen, Pyrimidinen, Nucleotiden, Aminoazuckern und Glutathion und stellt das wichtigste Substrat für die Bildung von Ammoniak in der Niere dar (Regulation des Säure-Base-Gleichgewichts). Glutamin dient ferner als Stickstoff-Transportsubstanz zwischen zahlreichen Geweben. Glutamin ist schließlich der wichtigste Energielieferant für den Stoffwechsel der Zellen des Gastrointestinaltraktes (Enterocyten, Kolonozyten) sowie für schnell proliferierende Zellen, wie die des Immunsystems.

[0030] Bei kritisch Kranken, z. B. Patienten nach einer Elektivoperation, nach größeren Traumen, Verbrennungen, Infektionen aber auch im Rahmen einer Pankreatitis, gehen die erhöhten katabolen und metabolen Zustände – unabhängig vom gerade herrschenden Ernährungszustand – mit einer signifikanten Herabsetzung der Glutaminkonzentration in Muskelzellen einher. Des weiteren werden periphere Glutaminspeicher während einer katabolen Stresssituation oder in tumortragenden Wirten schneller abgebaut, wobei die Aminosäure als Energiequelle bevorzugt zum Intestinum bzw. den Tumoren verfrachtet wird. Der beschleunigte Abbau führt dann dort zu einer Verarmung an Glutamin, was zur Folge hat, daß dann den Enterocyten und Immunocyten Glutamin fehlt. Daher wurde vorgeschlagen, Glutamin während kataboler Stresssituationen, wie einem Trauma oder einer Sepsis, als bedingt essentielle Aminosäure zu betrachten.

[0031] Es ist daher vorteilhaft, bei der Behandlung gestresster und mangelernährter Patienten eine zusätzliche luminale (enterale) Ernährung des Darms mit Glutamin vorzunehmen, um die Funktion der Darmbarriere und den Immunstatus zu verbessern. Die Konzentration des Glutamins sollte dabei im Bereich von 15–70 g, vorzugsweise von 20 bis 50 g, pro Tagesdosis liegen. Wird die Supplement-Lösung kurz vor ihrer beabsichtigten Verabreichung hergestellt, kann Glutamin in freier Form oder als Dipeptid mit Ala und/oder Gly zugesetzt werden. Ist dagegen eine Aufbewahrung der fertigen Supplementlösung und/oder eine Sterilisation der fertigen Supplementlösung vorgesehen, ist Glutamin in Form des Dipeptids mit Ala und/oder Gly einzusetzen. In diesem Falle bezieht sich die Mengenangabe auf den Gewichtsanteil des Glutamins im jeweiligen Dipeptid.

[0032] Es ist bekannt, daß Mangelernährte oder kritisch bzw. chronisch Kranke einem erhöhten, oxidativen Stress, wie er z. B. besonders ausgeprägt nach einem Ischämie/Reperfusionsschaden zu beobachten ist, ausgesetzt sind. Dabei kommt es zu einer Deregulation von Enzymsystemen, was einen erhöhten Anfall von toxischen Sauerstoffradikalen zur Folge hat. Zur Abwehr des oxidativen Stresses unterhält der Körper unter normalen Bedingungen ein Reservoir unter-

schiedlicher, reduzierter Verbindungen (= Antioxidantien), wie z. B. Ascorbinsäure, Carotinoide, Dihydroliponsäure u. a. Aber auch Spurenelemente, wie Selen und Zink, können als Antioxidantien wirken. Diese endogenen Antioxidantien reichen aber während einer Mangelernährung sowie während chronischer Erkrankungen oder nach einem intensiven Stressereignis, dem kritisch Kranke ausgesetzt sein können, nicht aus, um die hohe Konzentration der gebildeten, freien Radikale abzufangen oder schon in ihrer Entstehung zu verhindern. Dies bewirkt, daß sich im Rahmen einer generalisierten Entzündung das pathologische Erscheinungsbild einer systemischen Inflammation noch weiter steigert. Daher ist die Bereitstellung einer angemessenen Zufuhr an Antioxidantien dann angezeigt, wenn der Wirkung freier Radikale und dem daraus folgenden, oxidativen Schaden entgegengewirkt werden soll.

[0033] Zudem ist bekannt, daß Antioxidantien während der Beseitigung der freien Radikale im Organismus hinsichtlich ihrer Regeneration in synergistischer Weise voneinander abhängig sind, indem sie eine Antioxidans-Spirale bilden. So werden z. B. Vitamin C, Vitamin E, Glutathion und NADP oxidiert und erlangen nach ihrer Reduktion wieder ihre Aktivität zurück. Eine derartige Antioxidans-Spirale ist auch für die Wechselwirkung von Vitamin C und E, Selen und Zink belegt.

[0034] Wegen dieser sich gegenseitig ergänzenden, antioxidativen Wirkung verschiedener Substrate ist es daher sinnvoll, mindestens zwei der nachfolgend genannten Antioxidantien, vorzugsweise jedoch mehrere, insbesondere aber die Vitamine C und E, β -Carotin sowie die Spurenelemente Selen und Zink in Kombination miteinander dem erfindungsgemäßen Supplement neben den beiden anderen, essentiellen Substraten (Glutamin und Tributyrin) zuzusetzen.

[0035] Bei Mangelernährten, chronisch oder kritisch Kranken ist der Bedarf an Vitamin C größer als bei Gesunden. So wurde beobachtet, daß die Ascorbinsäurekonzentration im Plasma von Intensivpatienten trotz Gabe von über 200 mg Vitamin C pro Tag deutlich unter dem Normalwert von Gesunden lag. Bei Tieren mit Verbrennungen ließen sich durch frühe Gaben großer Mengen an Ascorbinsäure die für eine Notfalltherapie benötigten Flüssigkeitsmengen verringern. Da Vitamin C auch bei der Synthese des Collagens eine Rolle spielt, sind bei derartigen Krankheitszuständen hohe Gaben an Ascorbinsäure umso mehr von Vorteil, wenn es der Wundheilung bedarf. Daher können die hohen Vitamin-C-Gaben im enteralen Supplement I und II als geeigneter Ausgleich für die sonst bei Mangelernährten, chronisch oder kritisch Kranken auftretenden Vitamin-C-Mangelerscheinungen erachtet werden. Pro Tagesdosis kann im erfindungsgemäßen, enteralen Supplement daher Vitamin C mit einer Menge im Bereich von 0,5 bis 4 g, vorzugsweise von 1 bis 2,5 g, enthalten sein.

[0036] Das lipidlösliche Vitamin E (Tocopherol) schützt Proteine, Nucleinsäuren und vor allem in Membranen eingebaute, ungesättigte Fettsäuren vor der Oxidation durch Sauerstoffradikale. Kritisch oder chronisch Kranke zeigen sehr niedrige Vitamin-E-Spiegel. Als wesentliche Ursache für Sekundärschäden nach traumatisch bedingten Schädelverletzungen des Menschen werden Schädigungen durch freie Radikale vermutet. Experimentell konnte gezeigt werden, daß frühe Zusätze von α -Tocopherol, oder von α -Tocopherol in Kombination mit Ascorbinsäure, den Gehalt von Lipidperoxydationsprodukten im Gehirn reduzieren können, wodurch eine Schutzwirkung gegen die Ausbreitung des Zellschadens ausgeübt wird. Das erfindungsgemäße, enterale Supplement kann daher pro Tagesdosis einen Vitamin-E-Gehalt von 0,2 bis 2 g, vorzugsweise von 0,3 bis 1,2 g, aufweisen.

[0037] In der Literatur gibt es viele Hinweise dafür, daß Carotinoide, darunter insbesondere β -Carotin, außer dessen bekannter Fähigkeit, angeregte Zustände von Triplett- und Singulett-Sauerstoff abzufangen, auch Peroxyl-Radikale und andere Formen von aktivem Sauerstoff abfangen können. Diese Eigenschaften sind insbesondere bei Reperfusionsschäden von Bedeutung. Es ist davon auszugehen, daß Patienten mit Ischämie/Reperfusionsschädigungen der Gewebe beträchtliche Mengen an Singulett-Sauerstoff produzieren, wobei dann β -Carotin das spezifische Mittel zur Neutralisation dieser besonders reaktiven Sauerstoffspezies darstellt. In einer Tagesdosis des erfindungsgemäßen, enteralen Supplements I oder II kann daher β -Carotin in einer Menge von 5–80 mg, vorzugsweise von 10 bis 60 mg, enthalten sein.

[0038] Selen stellt als Strukturbestandteil des aktiven Zentrums der Glutathionperoxidase einen essentiellen Bestandteil des Systems der intrazellulären Antioxidantien dar. Dieses Selen-abhängige Enzym spielt die Hauptrolle beim Schutz der Zellen vor Peroxidationsschäden, insbesondere vor einer Lipidperoxidation. Selen scheint daher eine direkte Rolle bei der Regulation entzündlicher Prozesse zu spielen.

[0039] Bei systemischer Entzündungsreaktion oder Sepsis unterliegen Patienten einem starken oxidativen Stress. Bei diesen Patienten zeigen sich daher schnell stark erniedrigte Selenpiegel, welche mit zunehmenden, renalen Verlusten sowie einer Reduktion der Peroxidaseaktivität und der Zunahme von Lipidperoxidationsprodukten einhergehen. Einige Patienten mit spezifischen Krankheitsbildern sind dabei besonders anfällig: Patienten mit Verbrennungen, Trauma sowie Hämodialysepatienten. Bevorzugterweise ist daher für das enterale Supplement eine tägliche Selengabe von 0,2 bis 1 mg, vorzugsweise von 0,3 bis 0,6 mg, vorgesehen, um bei Mangelkranken sowie chronisch oder kritisch Kranken eine Normalisierung verschiedener, biologischer Funktionen zu erreichen.

[0040] Zink stellt für mehr als 100 Enzyme einen essentiellen Cofaktor dar. Es konnte gezeigt werden, daß bei einem Zink-Mangel die Funktion der T-Helferzellen und die Aktivität der natürlichen Killerzellen beeinträchtigt wird. Darüber hinaus sind auch Behinderungen sowohl der antigenassoziierten und immunregulatorischen Funktion der Makrophagen als auch der Interleukin-1-Freisetzung zu beobachten. Der Aggressionsstoffwechsel von Mangelernährten sowie kritisch oder chronisch Kranken ist die Ursache für einen erhöhten Verlust von Zink mit dem Harn. Bei Patienten mit Verbrennungen kann auch ein Zinkmangel infolge von Verlusten über die Haut und bei Traumpatienten infolge einer gesteigerten Diurese auftreten. Je nach Art der Krankheit wird ein Zusatz von 15–40 mg Zink vorgeschlagen. Um den Immunstatus kritisch Kranker zu verbessern, ist daher vorzugsweise für das erfindungsgemäße enterale Supplement I und II eine tägliche Zinkdosis von 10 bis 60 mg, besonders bevorzugt von 20 bis 40 mg, vorgesehen.

[0041] Der Begriff der kurzkettigen Fettsäuren (SCFA) umfasst im einzelnen die Essigsäure, die Propionsäure und die Buttersäure (C_2 – C_4). Diese können durch mikrobielle Fermentation von Kohlenhydraten im Gastrointestinaltrakt von Säugern gebildet werden. Butyrat kommt auf natürlicher Basis in vielen Früchten und Gemüsen vor. Die ergiebigste Quelle ist Milchfett (Butter) (3–4% Butyrat), wo es als Ester des Glycerins vorkommen kann.

[0042] Acetat, Propionat und Butyrat werden durch die Darmbakterien im nahezu konstanten, molaren Verhältnis von 60 : 25 : 15 gebildet und schnell von der intestinalen Mukosa absorbiert. Sie sind relativ kalorienreich, werden vom intestinalen Epithel und der Leber verstoffwechselt und

stimulieren die Wasser- und Natriumabsorption im Dickdarm. Sie wirken auf die intestinale Mukosa trophisch. Zudem dienen sie als Nahrungsmittel und wirken als echte, essentielle Substrate, da die Organfunktion geschwächt ist, wenn sie fehlen.

[0043] Präkursoren für die Bereitstellung von SCFA sind die Ballaststoffe. Daher läßt sich auf die Bildung von SCFA über eine Änderung der Ballaststoffgaben einwirken. Im Gegensatz dazu läßt sich über eine Entfernung der Ballaststoffe aus der Nahrung die Butyratkonzentration signifikant herabsetzen. Darüber hinaus konnte gezeigt werden, daß Butyrat für Kolonozyten das bevorzugte Energiesubstrat darstellt. Butyrat spielt auch eine Rolle bei der Verhinderung bestimmter Arten von Colitis. Beim experimentellen Kurzdarmsyndrom bewirkt ein Zusatz von Butyrat zur enteralen Nahrung einen beschleunigten Ausfluß von Aminosäuren aus der Pfortader, was darauf hinweist, daß Butyrat seine trophische Wirkung hauptsächlich im und über das Kolon ausübt. Es konnte auch gezeigt werden, daß nach oraler Verabreichung von Glycerintributyrat in Tagesdosen von 50 bis 400 mg/kg Körpergewicht über einen Zeitraum von 3 Wochen sich die Butyratkonzentration im Plasma bis auf nahezu 0,5 mMol anheben ließ, ohne daß toxische Nebenwirkungen nachweisbar waren.

[0044] Dies legt den Schluß nahe, daß Butyrat als zusätzliches Substrat der enteralen Supplemente I und II zu einer Verbesserung der Digestion und Absorption im Darm beitragen kann. Daher ist Tributyrin mit einer Tagesdosis von 0,5 bis 10 g, vorzugsweise von 1 bis 6 g, im erfindungsgemäßen Supplement enthalten.

[0045] Zur Unterstützung und Verbesserung des Immunstatus bei Mangelernährten sowie bei kritisch oder chronisch Kranken bedarf es einer gesteigerten Proliferation von Immunzellen, was eine erhöhte Syntheserate für DNA und RNA bedingt. Während den auf ein Trauma folgenden Infektionen besteht daher ein gesteigerter Bedarf an Nucleotiden, um der erforderlichen Produktion von Immunzellen gerecht zu werden. Die Synthese zu den PolyNucleotidketten der DNA und RNA aus den entsprechenden, energiereichen DesoxyriboNucleosid- bzw. RiboNucleosidtriphosphaten wird von den jeweiligen DNA- bzw. RNA-Polymerasen katalysiert. Die energiereichen DesoxyriboNucleosid- bzw. RiboNucleosidtriphosphate entstehen über Phosphorylierungsreaktionen aus den entsprechenden DesoxyriboNucleosid- bzw. RiboNucleosidmonophosphaten (= Nucleotide).

[0046] Nucleotide stellen also wichtige Komponenten für die Synthese von DNA und RNA dar. Eine bedarfsgerechte Nucleotidsynthese erfordert genügende Mengen an Purinen und Pyrimidinen. Beim Gesunden werden diese effektiv aus der Nahrung absorbiert, in der sie normalerweise in einer Menge von 1–2 g pro Tag enthalten sind. Purine und Pyrimidine werden entweder *de novo* synthetisiert oder über Rückgewinnungsreaktionen im Nucleotidstoffwechsel gewonnen (Salvage-pathway), wodurch Intermediate des Nukleinsäureabbaus vor einem Totalabbau gerettet und für den erneuten Aufbau von Nukleinsäuren wiederverwendet werden können. Dadurch kann die Zelle große Mengen an Energie einsparen.

[0047] Bei hinreichender Proteinaufnahme stellt beim Gesunden die *de novo*-Synthese die Hauptquelle zur Aufrechterhaltung der Nucleotidverfügbarkeit dar, wobei Glutamin der Hauptdonator für den Stickstoff ist.

[0048] Beim Mangelernährten und dem kritisch oder chronisch Kranken ist die ausreichende Verfügbarkeit von Nukleinsäuren möglicher Weise eingeschränkt, da während einer katabolen Belastung die Expression von Synthese-Enzymen im *de novo*-Syntheseweg offensichtlich beeinträchtigt

tigt ist, was zu einer Verarmung an Nucleotiden führen kann. Eine verminderte Verfügbarkeit von Nucleotiden hat sodann eine Beeinträchtigung der T-Zell-Funktion, eine Reduktion der Aktivität von natürlichen Killerzellen, verzögerte Wirts-Reaktionen, eine Unterdrückung der Proliferation von Lymphozyten sowie eine verminderte Interleukin-2-Produktion zur Folge. Es konnte gezeigt werden, daß beim kritisch Kranken eine Entfernung von Nucleotiden aus der Nahrung die Fähigkeit zur Phagozytose herabsetzt sowie die Clearance von experimentell zugeführten Pathogenen verschlechtert. Durch eine Wiederaufnahme von Nucleotiden in die Nahrungszufuhr gestalteten sich die meisten dieser Wirkungen reversibel.

[0049] In bevorzugter Ausführungsform werden dem erfindungsgemäßen, enteralen Supplement daher zur Stützung und Verbesserung des Immunstatus Präkursoren der energiereichen Phosphate zugesetzt, insbesondere in Form von Nucleotiden, vorzugsweise aus Hefe. Eine Tagesdosis sollte bevorzugtweise im Bereich von 1,5 bis 15 g liegen, besonders bevorzugt im Bereich von 2 bis 6 g.

[0050] Glycin ist eine nicht-essentielle Aminosäure und gewöhnlich in allen Lösungen zur künstlichen Ernährung enthalten. Nach neueren Untersuchungen verfügt Glycin über zytoprotektive sowie antiinflammatorische und anti-neoplastische Eigenschaften. Es konnte zudem gezeigt werden, daß während einer Hypoxie (herabgesetzter O_2 -Partialdruck) Glycin die Integrität der Zellmembranen aufrechterhält und dadurch eine Freisetzung intrazellulärer Enzyme verhindern kann. Nach Verabreichung von Lipopolysacchariden kann Glycin die Synthese und Freisetzung proinflammatorischer Cytokine und Eicosanoide in den Kupfer-Zellen der Leber hemmen, indem es den Ca-Spiegel im Cytosol senkt.

[0051] Wegen seiner Ca-antagonistischen Effekte, welche sich infolge der Hemmwirkung auf die Bildung proinflammatorischer Cytokine und Eicosanoide (2er- und 4er-Serie) vorteilhaft auf den Immunstatus auswirkt, kann bevorzugterweise Glycin im erfindungsgemäßen Supplement in einer Menge von 5–70 g, besonders bevorzugt von 10 bis 40 g, bezogen auf eine Tagesdosis, zugesetzt sein. (Wird Glycin zusammen mit Glutamin als Dipeptid eingesetzt, bezieht sich die Mengenangabe auf den Gewichtsanteil des Glycins im Dipeptid.)

[0052] Seit langem ist bekannt, daß Chrom mit einer Verbesserung der Glucose-Toleranz in Verbindung gebracht wird und daß bei Chrommangel die Verwertbarkeit von Glucose beeinträchtigt ist. Es konnte gezeigt werden, daß beim nicht-Insulin-abhängigen Diabetes mellitus die Nachfrage nach Insulin zurückging, was darauf hinweist, daß Chrom die Insulinwirkung zu steigern vermag.

[0053] Bei Mangelernährten und kritisch bzw. chronisch Kranken kann eine starke Insulin-Resistenz auftreten, so daß bei diesen Patienten sich die zusätzliche Gabe von Chrom als vorteilhafte, therapeutische Maßnahme erwiesen hat. Es ließ sich auch zeigen, daß dreiwertiges Chrom untoxisch ist. So ergab eine Autopsie einer weiblichen Patientin, die 21 Jahre lang Chrom in parenteraler Form erhielt, keinen Hinweis auf karzinogene Eigenschaften.

[0054] Es ist daher vorteilhaft, dem zusätzlich zur parenteralen Teilernährung enteral zu verabreichenden Supplement bis zu maximal 1 mg Chrom zuzusetzen.

[0055] Lipide können Aufgaben wahrnehmen, die über deren Funktion als Energieträger oder als zelluläre Strukturbestandteile weit hinausgehen. Lipide sind als pharmakologische Wirksubstanzen zu betrachten, welche durch Ernährung bereitgestellt werden. Dies trifft insbesondere für die mehrfach ungesättigten Fettsäuren (PUFAs) zu.

[0056] Mit der enteralen Aufnahme erhöhter Mengen an

n-3 mehrfach ungesättigten Fettsäuren (n-3-PUFAs), wie sie z. B. in Fischöl als Eicosapentaensäure (EPA) und Docosahexaensäure (DHA) anzutreffen sind, verändert sich das Verhältnis von n-3- zu n-6-PUFAs im Phospholipidspektrum zugunsten der n-3-PUFAs. Dies hat Einfluß auf die Immunfunktion, wobei im wesentlichen zwei Auswirkungen zum Tragen kommen, welche zudem der gegenseitigen Beeinflussung unterliegen können: 1. Eine Änderung der Membranfluidität und 2. Eine Änderung der Freisetzung membrangebundener Lipide, welche durch Hydrolyse aus membranständigen Phospholipiden entstehen.

[0057] Ad 1) Änderungen der Fluidität können die Rezeptorbindung von Cytokinen sowie weiterer Agonisten beeinflussen. Der Zustand der Membranfluidität hat zudem Einfluß auf die intrazelluläre Signalübertragung, was sich beispielsweise auf die Aktivität von G-Proteinen auswirken und konsekutiv zur Aktivitätsänderung von Enzymsystemen führen kann (Adenylat-Kinase, Phospholipase A_2 , Phospholipase C). Daneben sind mehrfach ungesättigte Fettsäuren wichtige Präkursoren zur Bildung sogenannter "second messenger", wie Diacylglycerin und Ceramide. Die Applikation von Fisch-Öl ist daher mit profunden Änderungen der intrazellulären Signaltransduktion verbunden, welche Einfluß auf die Produktion und Freisetzung von Cytokinen, Interleukinen sowie Interferonen nehmen können.

[0058] Ad 2) Unter dem Einfluß des Enzyms Phospholipase A_2 können PUFAs aus Membran-Phospholipiden freigesetzt werden. Nach ihrer Hydrolyse werden sie als Präkursoren zur Bildung von Lipidmediatoren herangezogen. Im Cyclooxygenase- und Lipoxxygenaseweg werden mehrfach ungesättigte Fettsäuren zu Eicosanoiden umgewandelt. Die wichtigsten Vorteile der sich aus n-3-PUFAs ableitenden Eicosanoide können im Vergleich zu den sich aus n-6-PUFAs ableitenden Eicosanoiden wie folgt zusammengefasst werden: 1. Das im Cyclooxygenaseweg aus Eicosapentaensäure (EPA) abgeleitete Thromboxan A_3 (TxA_3) hat eine geringer aggregierende und damit prothrombotische Wirkung auf Thrombocyten als TxA_2 , das sich aus n-6-PUFAs ableitet. 2. EPA wird im Lipoxxygenaseweg zu LTB_5 umgewandelt, welches eine wesentlich geringere Aktivität als LTB_4 (aus n-6-PUFAs) aufweist und daher eine deutlich verminderte, chemotaktisch induzierte Migration sowie eine geringere, endotheliale Adhärenz immunkompetenter Zellen induziert. 3. Das sich von n-3-PUFAs ableitende PGE_2 hat eine deutlich geringere, immunsupprimierende Wirkung als PGE_2 , welches sich aus n-6-PUFAs ableitet.

[0059] Über diese Wirkmechanismen beeinflussen n-3-PUFAs die während eines Traumas oder einer Infektion beeinträchtigte Immunantwort in zweifacher Weise: 1. Es kommt zu einer Verminderung der häufig bestehenden Hyperinflammation. 2. Unter den Bedingungen des Stressstoffwechsels kommt es zu einer Stärkung der immunologischen Abwehrfunktionen.

[0060] Ad 1) Es konnte gezeigt werden, daß hyperinflammatorische Prozesse durch erhöhte Verabreichung von n-3-Fettsäuren gegenüber n-6-Fettsäuren abgeschwächt werden konnten. Insbesondere verminderte EPA die Freisetzung proinflammatorisch wirksamer Cytokine, wie IL-1, IL-6 und TNF- α sowie - β . Zudem führte die Gabe von Fischöl zu einer reduzierten Freisetzung proinflammatorischer Substanzen, wie Leukotrien B_4 und PAF sowie zu einer verminderten, lokalen Bildung von Thromboxan A_2 . Insbesondere am Beispiel des Morbus Crohn und der Colitis ulcerosa konnte nachgewiesen werden, daß durch die diätetische Zufuhr von Fischöl bestehende Zeichen der Inflammation gemildert werden können.

[0061] Ad 2) Bei kritisch Kranken gibt es Hinweise zum augmentierenden Einfluß von n-3-PUFAs auf die zelluläre

Abwehrfunktion, welche die Reduktion von Prostaglandinen der 2er-Serie (z. B. PGE_2) mit einer verminderten Feedback-Hemmung und einem damit einhergehenden "Booster-effekt" auf die zelluläre Abwehrfunktion in Verbindung bringen. Diese Vorstellung wird von Befunden gestützt, die zeigen, daß die Gabe von n-3-PUFAs während SIRS oder Sepsis die Cytokinproduktion steigern, die Antigenpräsentation optimieren, die Splenozyten-Proliferation verstärken, die Fähigkeit zur Opsonisierung verbessern und die Mortalität reduzieren.

[0062] Die Vorteile der enteralen Verabreichung von n-3-PUFAs können wie folgt zusammengefaßt werden: 1. Reduktion der inflammatorischen Immunantwort. 2. Wiederherstellung der Abwehrfunktion immunkompetenter Zellen durch Verminderung der Stress-induzierten PGE_2 -Freisetzung. 3. Antiarrhythmische Eigenschaften. 4. Antithrombotische Eigenschaften. 5. Erhaltung der Mikrozirkulation.

[0063] Aus diesem Grunde besteht der Fettanteil (maximal 45 g Fett) im Supplement II neben mittelkettigen Triglyceriden (MCT) vorzugsweise aus Fischöl, das bekanntlich reich an den n-3-Fettsäuren EPA und DHA ist. Die n-3-Fettsäuren liegen dabei im Triglyceridverbund vor. Vorzugsweise kann das Supplement II dann einen Gehalt an n-3-Fettsäuren im Bereich von 5 bis 15 g, besonders bevorzugt im Bereich von 6 bis 10 g, bezogen auf eine Tagesdosis, aufweisen. Vorzugsweise soll(en) (ein) Fischöl(e) entweder einzeln oder in einem derartigen Verhältnis untereinander vermischt eingesetzt werden, daß das Verhältnis von n-3-Fettsäuren zu n-6-Fettsäuren etwa 1 : 1 beträgt.

[0064] Die Erfindung wird anhand der folgenden Beispiele näher erläutert.

Beispiel 1 (entsprechend Supplement I)

[0065] Ein einem Mangelernährten oder kritisch bzw. chronisch Kranken zusätzlich zu einer parenteralen Vollnahrung oder zusätzlich zu enteraler/oraler Ernährung enteral zu verabreichendes, flüssiges Supplement für den Behandlungsbeginn weist, bezogen auf eine Tagesdosis, die folgende Zusammensetzung auf:

Volumen: 500 ml

Glutamin	30 g
Glycin	10 g
Maltodextrine	10 g
Tributyrin	1 g
Nucleotide	2 g

Antioxidantien	
β -Carotin	10 mg
Vitamin C	1500 mg
Vitamin E	500 mg
Selen	300 µg
Zink	20 mg

[0066] Das Supplement verfügt über ca. 250 kcal und weist eine kalorische Dichte von ca. 0,5 kcal/ml, eine Osmolarität von 500 mosmol/kg Wasser und eine Osmolarität von 455 mosmol/Liter Wasser auf.

Beispiel 2 (entsprechend Supplement II)

[0067] Ein einem Mangelernährten oder kritisch bzw. chronisch Kranken zusätzlich zu einer parenteralen Teiler-

nährung oder zusätzlich zu enteraler/oraler Ernährung enteral zu verabreichendes, flüssiges Supplement weist, bezogen auf eine Tagesdosis, die folgende Zusammensetzung auf:

Volumen: 1000 ml

Proteinhydrolysat (aus Molke)	20 g
Glutamin	30 g
Glycin	10 g
Maltodextrine	90 g
Tributyrin	1 g
Nucleotide	2 g
Antioxidantien	
β -Carotin	10 mg
Vitamin C	1500 mg
Vitamin E	500 mg
Selen	300 µg
Zink	20 mg
Fette	22 g
n-3-Fettsäuren (aus Fischöl)	6 g
n-3/n-6-Verhältnis	1/1
Chrom	400 µg

[0068] Das Supplement verfügt über ca. 800 kcal und weist eine kalorische Dichte von ca. 0,8 kcal/ml, eine Osmolarität von 530 mosmol/kg Wasser und eine Osmolarität von 425 mosmol/Liter Wasser auf. Das gewichtsprozentuale Verhältnis Protein : Kohlenhydrate : Fett beträgt näherungsweise 30 : 45 : 25. Das Supplement II enthält darüber hinaus weitere Vitamine und Spurenelemente sowie Mineralstoffe in Mengen, die mit dem Energiegehalt korrelieren.

Patentansprüche

- Enteral zu verabreichendes Supplement zur Erhaltung oder Wiederherstellung der intestinalen Darmbarriere von kritisch oder chronisch Kranken sowie Mangelernährten, **dadurch gekennzeichnet**, daß es als Lösung mit einem Volumen bis zu maximal 500 ml, jeweils bezogen auf eine Tagesdosis,
 - Glutamin in einer Menge im Bereich von 15 bis 70 g,
 - mindestens zwei Vertreter aus der Gruppe der als Antioxidantien wirkenden Substanzen und
 - Tributyrin in einer Menge von 0,5 bis 10 g
 enthält.
- Supplement nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß es 30 g Glutamin, bezogen auf eine Tagesdosis, enthält.
- Supplement nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß die Antioxidantien ausgesucht sind aus der Gruppe Vitamin C, Vitamin E, β -Carotin, S-Adenosylmethionin, Cystein, Glutathion, Taurin, Selen und Zink.
- Supplement nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, daß es die Antioxidantien Vitamin C mit einem Gehalt im Bereich von 0,5 bis 4 g und/oder Vitamin E mit einem Gehalt im Bereich von 0,2 bis 2 g und/oder β -Carotin mit einem Gehalt im Bereich von 5 bis 80 mg und/oder Selen mit einem Gehalt im Bereich von 0,2 bis 1 mg und/oder Zink mit einem Gehalt im Bereich von 10 bis 60 mg, jeweils bezogen auf eine Tagesdosis, enthält.
- Supplement nach Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet,

zeichnet, dass es in Kombination die Antioxidantien Vitamin C, Vitamin E, β -Carotin, Selen und Zink enthält.

6. Supplement nach einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß es zusätzlich Präkursoren für die Synthese von DNA, RNA und energiereichen Phosphaten enthält. 5

7. Supplement nach Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, dass die Präkursoren die entsprechenden Nucleotide sind. 10

8. Supplement nach Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, dass es die Nucleotide mit einem Gehalt im Bereich von 1,5 bis 15 g, bezogen auf eine Tagesdosis, enthält.

9. Supplement nach einem der Ansprüche 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, daß es zusätzlich mindestens eine Substanz mit Ca-antagonistischem Effekt enthält. 15

10. Supplement nach Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet, daß es Glycin als Ca-antagonistische Substanz enthält. 20

11. Supplement nach Anspruch 10, dadurch gekennzeichnet, daß es Glycin mit einem Gehalt im Bereich von 5 bis 70 g, bezogen auf eine Tagesdosis, umfaßt.

12. Supplement nach den Ansprüchen 1 bis 11, dadurch gekennzeichnet, daß es, bezogen auf eine Tagesdosis, enthält: 30 g Glutamin, 10 g Glycin, 2 g Nucleotide, 1 g Tributylglycerat, 10 g Maltodextrine, 10 mg β -Carotin, 500 mg Vitamin E, 1500 mg Vitamin C, 300 μ g Selen und 20 mg Zink. 25 30

13. Künstliches Ernährungssystem für einen Mangelernährten, kritisch oder chronisch Kranken, dadurch gekennzeichnet, daß es eine parenteral zu verabreichende Vollnahrung und ein enteral zu verabreichendes Supplement nach jedem der Ansprüche 1 bis 12 umfaßt. 35

14. Zusätzlich zu einer parenteralen Nährlösung enteral oder allein enteral zu verabreichendes Supplement für Mangelernährte, kritisch oder chronisch Kranke nach jedem der Ansprüche 1 bis 13, dadurch gekennzeichnet, daß es, bezogen auf eine Tagesdosis, zusätzlich Proteine mit einem bis zu 30 g reichenden Gehalt und/oder Fette mit einem bis zu 45 g reichenden Gehalt und/oder Chrom mit einem bis zu 1 mg reichenden Gehalt umfaßt. 40 45

15. Supplement nach Anspruch 14, dadurch gekennzeichnet, daß es die zusätzlichen Proteine in Form eines Proteinhydrolysats enthält.

16. Supplement nach Anspruch 14 oder 15, dadurch gekennzeichnet, daß die zusätzlichen Fette mittelkettige Fettsäuren umfassen. 50

17. Supplement nach einem der Ansprüche 14 bis 16, dadurch gekennzeichnet, daß die zusätzlichen Fette einen hohen Gehalt an n-3-Fettsäuren umfassen.

18. Supplement nach Anspruch 17, dadurch gekennzeichnet, daß die n-3-Fettsäuren Eicosapentaensäure und/oder Docosahexaensäure umfassen. 55

19. Supplement nach Anspruch 17 oder 18, dadurch gekennzeichnet, daß das Fett ein Fischöl oder eine Mischung verschiedener Fischöle umfaßt. 60

20. Supplement nach den Ansprüchen 14 bis 19, dadurch gekennzeichnet, daß es, bezogen auf eine Tagesdosis, enthält: 30 g Glutamin, 10 g Glycin, 2 g Nucleotide, 1 g Tributylglycerat, 90 g Maltodextrine, 10 mg β -Carotin, 500 mg Vitamin E, 1500 mg Vitamin C, 300 μ g Selen, 20 mg Zink, 400 μ g Chrom, 20 g Proteinhydrolysat, insgesamt 22 g Fette, davon 10 g mittelkettige Fettsäuren und 6 g n-3-Fettsäuren aus 65

Fischöl mit einem n-3/n-6-Verhältnis von 1 : 1, weitere Vitamine, Spurenelemente und Mineralstoffe.

- Leerseite -